

Inhibidores en hemofilia A no grave: a propósito de un caso

Inhibitors in non-severe hemophilia A: a case report

Gala Cabirta-Touzón*, Irene Castaño, Raquel Iglesias-Varela y Manuel Rodríguez-López

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, EOXI Vigo, Vigo, España

Resumen

Introducción: El desarrollo de anticuerpos inhibidores frente al factor VIII (F8) es una complicación en cerca del 30% de los pacientes con hemofilia A grave, aumentando la frecuencia de sangrados y la resistencia al tratamiento. **Objetivo:** Reportar la experiencia en el manejo de un inhibidor o anticuerpo neutralizante frente al F8 en un paciente con hemofilia A leve en un centro de tercer nivel y hacer una breve revisión crítica del tema. **Material y métodos:** La mutación identificada fue c.6301 C > G en el exón 22 del gen F8, sin correspondencia con las variantes missense de mayor riesgo conocidas. Ante la ausencia de respuesta a desmopresina, se trató el episodio hemorrágico con factor VIIa recombinante y se inició inmunosupresión con prednisona. Al séptimo día, ante la elevación del título a 17 UB, se añadió rituximab (anti-CD20) en pauta estándar de 4 dosis semanales. **Resultados:** El inhibidor se negativizó a los 2,5 meses y el FVIII: C recuperó valores basales a los 3,5 meses, con respuesta positiva al test de DDAVP. A los 12 meses el paciente permanece en remisión completa. **Conclusiones:** El caso ilustra la heterogeneidad en el manejo de los inhibidores en hemofilia A no grave, la ausencia de guías estandarizadas y la necesidad de individualizar la estrategia terapéutica. Se discute el papel complementario del emicizumab y se destacan los factores de riesgo modificables (dosis de FVIII, duración del tratamiento, tipo de cirugía) para prevenir esta complicación.

Palabras clave: Hemofilia A no grave. Inhibidor AntiF8. Inmunosupresión. Erradicación.

Abstract

Introduction: The development of inhibitory antibodies against factor VIII (FVIII) is a complication in approximately 30% of patients with severe hemophilia A, increasing bleeding frequency and resistance to treatment. **Objective:** To report the experience of a tertiary care center in the management of an inhibitor or neutralizing antibody against FVIII in a patient with mild hemophilia A and to provide a brief critical review of the topic. **Material and methods:** The identified mutation was c.6301 C > G in exon 22 of the F8 gene, not among the missense variants previously associated with the highest inhibitor risk. In the absence of DDAVP response, the acute bleeding episode was managed with recombinant factor VIIa, and immunosuppression with prednisone was initiated. On day 7, as the inhibitor titre rose to 17 BU, rituximab (anti-CD20) was added at the standard dose of 375 mg/m² weekly for four weeks. **Results:** The inhibitor became undetectable at 2.5 months, and baseline FVIII: C levels were restored at 3.5 months, with a positive DDAVP challenge. At 12 months, the patient remains in complete remission. **Conclusions:** This case highlights the heterogeneity in managing inhibitors in non-severe haemophilia A, the lack of standardised guidelines, and the need for an individualised therapeutic approach. The complementary role of emicizumab is discussed, along with modifiable risk factors — FVIII dose, treatment duration, and surgical exposure — for inhibitor prevention.

Keywords: Non-severe haemophilia A. Inhibitors AntiFVIII. Immunosuppression. Eradication.

*Correspondencia:

Gala Cabirta-Touzón

E-mail: Gala.Cabirta.Touzon@sergas.es

Fecha de recepción: 11-11-2024

Fecha de aceptación: 28-03-2025

DOI: 10.24875/RHT.24000007

Disponible en línea: 30-07-2026

Hemost Trombos. 2026;3(2):58-62

www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2025 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El desarrollo de anticuerpos inhibidores frente al factor VIII (F8) es una complicación en cerca del 30% de los pacientes con hemofilia A grave, aumentando la frecuencia de sangrados y la resistencia al tratamiento. En la hemofilia A leve (F8:C > 5%), la desmopresina (DDAVP, 1-desamino-8-D-arginina vasopresina) es la primera opción terapéutica¹ si hay respuesta y según la gravedad del sangrado y la duración del tratamiento^{1,2}; si fracasa (40-50% de los casos), los concentrados de F8 (CF8) son el tratamiento de elección. La incidencia de inhibidores en estos pacientes es variable (3-13%), pero existen genotipos de F8 asociados a tasas más altas^{3,4}. Eckhardt et al.⁴ identificaron, entre las 250-300 mutaciones *missense* descritas, 19 mutaciones de especial riesgo localizadas en el dominio A2 de la cadena pesada y en los dominios A3, C1 y C2 de la cadena ligera del F8, algunas con un riesgo de desarrollo de inhibidor superior al 20-40%. Por otro lado, el riesgo se mantiene elevado a lo largo de la vida y, a diferencia de lo que ocurre en la hemofilia A grave, no disminuye a partir de los 50 primeros días de exposición (> 50 días de exposición [DE])⁵.

El objetivo del presente estudio es reportar la experiencia en el manejo de un inhibidor o anticuerpo neutralizante frente al F8 en un paciente con hemofilia A leve en un centro de tercer nivel y hacer una breve revisión crítica del tema.

Método

Se describe el caso clínico de un paciente con hemofilia A leve que desarrolló un inhibidor de alto título (> 5 unidades Bethesda [UB]) tras el tratamiento intensivo efectuado por un hematoma espinal dorsal aparentemente espontáneo. Se describe la estrategia seguida para su erradicación.

Descripción y resultados

Se trata de un varón de 20 años con diagnóstico de hemofilia A leve (F8:C 14%, F8 cromogénico 12%) sin inhibidor a los 13 años de edad, en el contexto de una rotura de menisco externo derecho y hemartros traumático secundario en la rodilla derecha. En ese momento no tenía antecedentes familiares conocidos de hemofilia, pero el estudio genético efectuado *a posteriori* mostró una mutación c.6301 C > G (según la secuencia de referencia NM_000132.3) en el exón 22 del gen del F8. Siguió tratamiento intensivo con CF8

recombinante (moroctocog alfa) durante 6 días, completando el tratamiento con DDAVP, e inició profilaxis secundaria durante 4 semanas con moroctocog alfa y DDAVP alternante, 3 días por semana, hasta completar la fisioterapia. Los cribados del inhibidor contra el F8 a los 30 y 60 días fueron negativos (< 0,4 UB). Recibió asistencias puntuales para procedimientos dentarios, resueltas con uso de DDAVP y ácido tranexámico. Cinco años después acude al servicio de urgencias de nuestro centro por dolor de espalda, central, irradiado, de inicio progresivo, de aproximadamente 3 semanas de evolución, sin aparente relación con ninguna actividad. En la tomografía computarizada se observa una imagen compatible con hematoma espinal dorsal epidural. Se decide su ingreso e inicio de tratamiento intensivo con moroctocog alfa durante 2 semanas, y posteriormente profilaxis alternando moroctocog alfa y DDAVP hasta completar 1 mes de tratamiento. En el primer control postratamiento, al mes, el inhibidor anti-F8 es negativo (< 0,4 UB). Tres semanas más tarde acude de nuevo a urgencias por dolor en la fosa iliaca derecha, espontáneo, irradiado al testículo. En la ecografía abdominal se observa un hematoma periureteral de 2 x 3 cm. El desarrollo espontáneo del hematoma, junto con el tratamiento intensivo reciente, nos alertó del posible desarrollo de un anticuerpo inhibidor. Se realizó el test de Bethesda y demostró la presencia de un anticuerpo contra el F8 de alto título (12,8 UB) (F8:C 5,6%), que es un evento adverso ya reportado a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ante la ausencia de respuesta a la DDAVP, se inició tratamiento con factor VII activado recombinante (rFVIIa), con buena respuesta y resolución del cuadro en aproximadamente 7 días. Simultáneamente se inició tratamiento inmunosupresor con corticosteroides (prednisona, 1 mg/kg al día). Siete días más tarde, ante el aumento del título del anticuerpo (17 UB), se asoció anticuerpo monoclonal anti-CD20 a la dosis habitual (375 mg/m² a la semana, 4 semanas). A los 14 días se inició la reducción progresiva de la corticoterapia en aproximadamente 2 meses, manteniendo una dosis de 5 mg durante 2 semanas más y luego 5 mg a días alternos otras 2 semanas, hasta completar 3 meses de tratamiento inmunosupresor. El título de inhibidor fue descendiendo gradualmente (Tabla 1) hasta negativizarse a los 2,5 meses de iniciada la inmunosupresión. Los niveles de F8:C alcanzaron el valor normal para el paciente a los 3,5 meses, momento en que se repitió el test de DDAVP y fue respondedor (F8:C > 50% a las 4 horas). Se efectuó estudio farmacocinético con recurso a WAPPs-Hemo, administrándole una

Tabla 1. Tratamiento y evolución del inhibidor

Días	Título del inhibidor	Tratamiento	Tratamiento adicional
Día 1	12,8 UB	PDN 1 mg/kg/día	
Día 7	17 UB	PDN 1 mg/kg/día	Anti-CD20 375 mg/m ² /sem
Día 14	13 UB	Inicia reducción progresiva de PDN	2. ^a dosis anti-CD20
Día 21	10 UB		3. ^a dosis anti-CD20
Día 28	5,6 UB		4. ^a dosis anti-CD20
Día 35	4 UB	Mantiene PDN en descenso	
Día 75	< 0,4 UB	PDN 5 mg a días alternos	
Día 90	< 0,4 UB	Fin PDN	
Día 105	< 0,4 UB F8:C 14,6% Test de respuesta a DDAVP: respondedor		

DDAVP: desmopresina; PDN: prednisona; S/D: solvente/detergente.

dosis de 40 UI/kg de factor Von Willebrand y factor VIII en combinación (Fanhdi®). Los resultados confirmaron el éxito del tratamiento (recuperación del 82%, semivida terminal de 9 horas). Actualmente, más de 12 meses después, continúa en remisión completa y solo ha requerido tratamiento por un hematoma leve en el bíceps humeral derecho traumático, que se resolvió con DDAVP y antifibrinolíticos.

Discusión

A diferencia de lo que sucede con los inhibidores en las formas graves de hemofilia A, en los pacientes con formas leves o moderadas que desarrollan un anticuerpo neutralizante hay que destacar la ausencia de guías que estandaricen el manejo de esta complicación, así como la gran heterogeneidad en cuanto a las recomendaciones reportadas en la literatura científica. Se trata de un problema serio que impacta de manera muy negativa en todas las esferas del paciente, desde la clínica hasta el plano psicológico. La clínica hemorrágica es hasta 10 veces superior que la de los pacientes sin inhibidor, con una tasa anual de sangrados de 1,1 (rango intercuartílico [RIC]: 0,1-2,5)⁶, a menudo presentando un fenotipo hemorrágico similar al de los pacientes con formas adquiridas de hemofilia A (40%)⁶. La intensidad del tratamiento recibido^{1,3,7}, así como una duración de este mayor de 10 días, influyen en el riesgo de desarrollar un inhibidor en estos pacientes. Nuestro paciente recibió tratamiento casi 10 días, con dosis de CF8 > 40-45 UI/kg al día. En relación con

la mutación⁴, hay mutaciones asociadas a mayor riesgo de desarrollo del inhibidor. La mutación presente en nuestro paciente se ha reportado en tres casos de la base de datos de la European Association for Haemophilia and Allied Disorders (<https://db.eahad.org/>; consultado el 9 de noviembre de 2024). Es una mutación *missense* que comporta un cambio de aminoácido (p. (His2101Asp)), si bien no se corresponde con ninguna de las mutaciones *missense* asociadas a mayor riesgo de desarrollo de inhibidor, como Trp2229Cys (riesgo del 41,7%) o Asp2074Gly (riesgo del 21,25%). En cuanto a la estrategia de erradicación, no existen guías de actuación¹. La experiencia es limitada y va desde la simple observación hasta estrategias de inducción de tolerancia inmunitaria similares a las empleadas en pacientes con formas graves de hemofilia A congénita pasando por el uso de inmunosupresión, de forma similar a la empleada en el manejo de la hemofilia adquirida. El emicizumab tiene indicación para la profilaxis del sangrado en estos pacientes y ha demostrado su eficacia tanto en fase de ensayo⁸ como en la vida real⁹, por lo que puede ser complementario a cualquiera de las estrategias de abordaje anteriormente citadas. Hay reportes en la literatura a propósito de los resultados de los distintos enfoques. El INSIGHT Study Group³ incluyó 101 pacientes con formas no graves de hemofilia A (F8:C del 2-40%) y una mediana de edad de 37 años (RIC: 15-60). La mediana del título máximo de inhibidor fue 7 UB (RIC: 2-30). En 51 de 73 pacientes se produjo la desaparición espontánea del inhibidor, mientras que se

consiguió el éxito en 21 de los 28 sometidos a alguna estrategia de erradicación. El 64% de los pacientes en quienes se logró negativizar el anticuerpo se mantenían libres de él tras ser reexpuestos con CF8. Kempton et al.¹⁰, en un estudio con 36 pacientes, evaluaron diferentes estrategias de tratamiento para eliminar inhibidores del F8 en pacientes con hemofilia A leve o moderada. En la muestra de pacientes analizados, los tratamientos basados en rituximab y otras modulaciones inmunitarias mostraron mayor probabilidad de éxito en la eliminación de inhibidores que la inducción de tolerancia inmunitaria, aunque sin significación estadística. Señalan que los pacientes con títulos bajos de inhibidor parecen presentar mayor probabilidad de remisión espontánea sin requerir ningún tipo de tratamiento. En la misma línea van las conclusiones de Van Velzen et al.³, que apoyan la teoría de que los pacientes con inhibidores de alto título, como el nuestro, parecen beneficiarse más del tratamiento de erradicación para prevenir futuras recaídas en comparación con los pacientes de bajo título. Hay que señalar que los pacientes con ciertos genotipos específicos del F8, como el R2150H, pueden presentar mayor tendencia a la persistencia del inhibidor¹⁰. En los pacientes con alto título de inhibidores, el éxito sostenido se asoció con el tratamiento de erradicación (riesgo relativo no ajustado: 2,3; intervalo de confianza del 95%: 1,3-4,3), en comparación con no tratamiento. No obstante, se insiste en la necesidad de un abordaje individualizado de este problema³, más si cabe cuando, en el momento actual, se encuentran disponibles opciones terapéuticas altamente eficaces^{8,9}. Hay dos aspectos que, en nuestra opinión, son clave en el momento de optar por estrategias de modulación inmunitaria: 1) el aumento de la esperanza de vida de los pacientes que conllevará, probablemente, una mayor necesidad de cirugías o procedimientos con el consiguiente riesgo de exposición intensivo a F8:C y el aumento del riesgo de desarrollo de inhibidores en edades más tardías² (Tabla 2), y 2) las estrategias de modulación inmunitaria o incluso inmunosupresoras conllevan un aumento de la mortalidad de causa infecciosa en los pacientes de edad avanzada, tal como se puede inferir de los estudios efectuados en hemofilia A adquirida¹¹. En esta enfermedad, en la que se emplean esquemas de inmunosupresión como el recibido por nuestro paciente, las principales causas de muerte son las complicaciones hemorrágicas y las infecciones. La mortalidad alcanza el 9-33% de los casos en los primeros 2 meses, y hasta un 40% de estas muertes son atribuibles a infecciones derivadas del tratamiento inmunosupresor.

Tabla 2. Principales factores de riesgo de desarrollo de inhibidor en pacientes con hemofilia A leve

Cirugía (OR: 4,2; IC 95%: 1,7-10,3)
Dosis F8 > 45 UI/kg (OR: 7,5; IC 95%: 1,36-35,6)
Duración del tratamiento ≥ 10 días (OR: 3,8)

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.
Adaptada de Van Velzen et al.⁷.

En nuestro caso, dada la edad del paciente y la «alarma» para la familia, se optó, ante un inhibidor de alto título, por una estrategia agresiva de modulación inmunitaria y manejo del sangrado con agentes baipás (rFVIIa). Se desestimó la opción de la simple observación asociada a profilaxis del sangrado con emicizumab—de forma similar a como se preconiza actualmente en algunos protocolos de hemofilia A adquirida¹²— porque consideramos que podría suponer más tiempo hasta alcanzar la tolerización natural, porque existía riesgo de no conseguirla al ser un inhibidor de alto título y por el riesgo de recaídas descrito. Van Velzen et al.³, en pacientes con inhibidores de alto título que recibieron tratamiento de erradicación, reportan una tasa de éxito sostenido (sin recaída) del 100%, mientras que aquellos con inhibidores de bajo título mostraron una mayor variabilidad en la respuesta. Algunos experimentaron recaídas incluso sin tratamiento de erradicación; en concreto, un 35% tras la reintroducción del CF8 después de la desaparición inicial del inhibidor. En nuestro caso, los controles del paciente durante el primer año tras la erradicación han sido negativos (< 0,4 UB), si bien no ha sido reexpuesto a CF8 más allá del estudio farmacocinético efectuado para constatar el éxito de la inmunosupresión. En cuanto al tipo de producto, en pacientes con formas leves de hemofilia no parece haber relación entre el primero y el riesgo de desarrollo de inhibidor¹³.

Conclusiones

La incidencia del desarrollo de inhibidores en la hemofilia A no grave aumenta progresivamente con el número acumulativo de días de exposición a CF8, aparentemente sin alcanzar una meseta^{2,3}, a diferencia de lo observado en la hemofilia A grave. Los inhibidores en este grupo de pacientes son un problema relevante, y es importante establecer estrategias para reducir el riesgo^{1,4}. Conocer la mutación implicada, maximizar el uso de DDAVP o antifibrinolíticos, emplear—cuando sea necesario— dosis de CF8 < 45 UI/kg y durante el

menor tiempo posible, se citan entre las medidas para reducir el riesgo de aparición de inhibidores. Resulta imperativo conocer más sobre los regímenes de tratamiento usados para la erradicación e intentar determinar cuál sería la mejor de las estrategias para lograr la tolerancia inmunitaria.

La inmunosupresión parece una opción válida para el manejo de los inhibidores de alto título⁵, si bien con la aparición del emicizumab^{8,9,12} la urgencia para iniciarla es menor, pudiendo diferir el inicio y optar, como en el caso de los inhibidores de bajo título, por la simple observación. El problema de esta segunda estrategia es que, aunque permite confirmar la eliminación del inhibidor, confirmar la erradicación dependerá también del comportamiento clínico. Es necesario profundizar en el registro y el modelamiento de estrategias terapéuticas simples y efectivas para manejar este problema. Finalmente, es clave la individualización, al igual que en otras áreas de asistencia de estos pacientes. El tratamiento de los pacientes que requieren erradicación debe decidirse caso por caso, ya que es poco probable que un único enfoque sea apropiado para todos.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de su institución para acceder a los datos de las

historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Makris M, Oldenburg J, Mauser-Bunschoten EP, Peerlinck K, Castaman G, Fijnvandraat K; subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Bleeding Disorders. The definition, diagnosis and management of mild hemophilia A: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16:2530-3.
2. Abdi A, Linari S, Pieri L, Voorberg J, Fijnvandraat K, Castaman G. Inhibitors in nonsevere hemophilia A: what is known and searching for the unknown. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44:568-77.
3. van Velzen AS, Eckhardt CL, Hart DP, Peters M, Rangarajan S, Mancuso ME, et al. Inhibitors in nonsevere haemophilia A: outcome and eradication strategies. *Thromb Haemost.* 2015;114:46-55.
4. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, Astermark J, Brons PP, Castaman G, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood.* 2013;122:1954-62.
5. Abdi A, Eckhardt CL, van Velzen AS, Vuong C, Coppens M, Castaman G, et al. Treatment-related risk factors for inhibitor development in non-severe hemophilia A after 50 cumulative exposure days: a case-control study. *J Thromb Haemost.* 2021;19:2171-81.
6. Castaman G, Eckhardt C, van Velzen A, Linari S, Fijnvandraat K. Emerging issues in diagnosis, biology, and inhibitor risk in mild hemophilia A. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42:507-12.
7. Van Velzen AS, Eckhardt CL, Peters M, Leebeek FWG, Escuriola-Ettingshausen C, Hermans C, et al. Intensity of factor VIII treatment and the development of inhibitors in non-severe hemophilia A patients: results of the INSIGHT case-control study. *J Thromb Haemost.* 2017;15:1422-9.
8. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377:809-18.
9. Levy-Mendelovich S, Brutman-Barazani T, Budnik I, Avishai E, Barg AA, Levy T, et al. Real-world data on bleeding patterns of hemophilia A patients treated with emicizumab. *J Clin Med.* 2021;10:4303.
10. Kempton CL, Allen G, Hord J, Kruse-Jarres R, Pruthi RK, Walsh C, et al. Eradication of factor VIII inhibitors in patients with mild and moderate hemophilia A. *Am J Hematol.* 2012;87:933-6.
11. Mingot-Castellano ME, Rodríguez-Martorell FJ, Nuñez-Vázquez RJ, Marco P. Acquired haemophilia A: a review of what we know. *J Blood Med.* 2022;13:691-710.
12. Tiede A, Hart C, Knöbl P, Greil R, Oldenburg J, Sachs UJ, et al. Emicizumab prophylaxis in patients with acquired haemophilia A (GTH-AHA-EMI): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol.* 2023;10:e913-21.
13. van Velzen AS, Eckhardt CL, Peters M, Oldenburg J, Cnossen M, Liesner R, et al. Product type and the risk of inhibitor development in nonsevere haemophilia A patients: a case-control study. *Br J Haematol.* 2020;189:1182-91.